

New 4-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,4-diaza-bicyclo(3.2.2)nonane derivatives, are nicotinergic receptor ligands useful for treating central nervous system diseases such as Alzheimer's disease or schizophrenia

Publication number: FR2832713 (A1)

Publication date: 2003-05-30

Inventor(s): GALLI FREDERIC; LECLERC ODILE; LOCHHEAD ALISTAIR

Applicant(s): SANOFI SYNTHELABO [FR]

Classification:

- **international:** A61K31/551; A61P25/00; A61P25/14; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/20; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/30; C07D471/08; A61K31/551; A61P25/00; C07D471/00; (IPC1-7): C07D471/08; A61K31/551; A61P25/14; A61P25/18; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/28; A61P25/30; C07D221/00; C07D243/00; C07D471/08

- **European:** C07D471/08

Application number: FR20010015154 20011123

Priority number(s): FR20010015154 20011123

Also published as:

FR2832713 (B1)

WO03044020 (A1)

US2005020599 (A1)

US6998399 (B2)

JP2005509679 (T)

[more >>](#)

Cited documents:

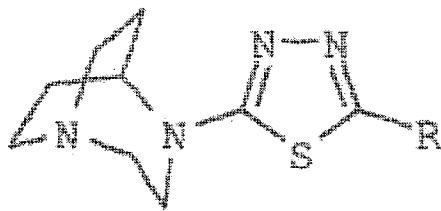
US5478939 (A)

EP0307140 (A1)

WO0034279 (A1)

Abstract of FR 2832713 (A1)

The invention concerns a compound of general formula (I), wherein R represents a phenyl group substituted by one or several halogen atoms, by one or several C₁-C₆ alkoxy, nitro, amino, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, or methylenedioxy groups, or a pyridinyl group, or a thienyl group optionally substituted by a halogen atom, or a pyrazinyl group. The invention also concerns compounds, nicotinic receptor ligands, useful for treating or preventing disorders related to nicotinic receptor dysfunction, in particular in the central nervous system.



Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 832 713

(21) N° d'enregistrement national : 01 15154

(51) Int Cl⁷ : C 07 D 471/08, A 61 K 31/551, A 61 P 25/30, 25/28,
25/18, 25/14, 25/22, 25/24 // (C 07 D 471/08, 221:00, 243:00)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 23.11.01.

(71) Demandeur(s) : SANOFI-SYNTHELABO Société anonyme — FR.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.05.03 Bulletin 03/22.

(72) Inventeur(s) : GALLI FREDERIC, LECLERC ODILE
et LOCHHEAD ALISTAIR.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

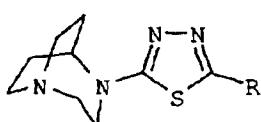
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(74) Mandataire(s) :

(54) DERIVES DE 4-(1,3,4-THIADIAZOL-2-YL)-1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2] NONANE, LEUR PREPARATION ET
LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) Composé répondant à formule générale (I)



dans laquelle R représente un groupe phényle substitué
par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs
groupes (C₁-C₆) alkyle, (C₁-C₆) alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou méthylénedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe thiényle
éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou un
groupe pyrazinyle.

Application en thérapeutique.

FR 2 832 713 - A1



l'exemple correspond à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de 5 ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple (Composé N°1).

Bromhydrate de 4-[(5-phényl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1,4-10 diazabicyclo[3.2.2]nonane 2:1.

Dans un ballon de 25 ml on introduit successivement 0,5 g (4 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane, 1 g (4 mmoles) de 2-bromo-5-phényl-1,3,4-thiadiazole et 0,6 ml (4,4 15 mmoles) de triéthylamine en solution dans 15 ml de tétrahydrofurane sec, et on chauffe le mélange au reflux pendant 20 h.

On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie 20 le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 93/7/0,7 de chloroforme, méthanol et ammoniaque.

On obtient 0,25 g de produit dont on fait le dibromhydrate par addition d'une solution d'acide bromhydrique à 33% dans 25 l'acide acétique. On collecte les cristaux obtenus par filtration.

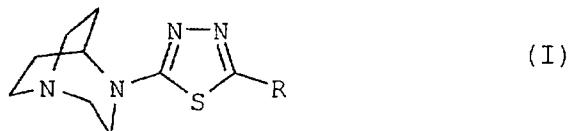
On obtient 0,21 g de dibromhydrate.

Point de fusion : 297-300°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et 30 les propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne "Sel", "--" désigne un composé à l'état de base et "HBr" désigne un bromhydrate. Les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.

Tableau



N°	R	Se1	F (°C)
1	C ₆ H ₅	HBr 2:1	297-300
2	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 2:1	312-313
3	2-F-C ₆ H ₄	HBr 2:1	265-267
4	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	HBr 3:1	254
5	5-Br-thien-2-yl	HBr 2:1	238-240
6	pyrazin-2-yl	HBr 3:1	285-288
7	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	HBr 2:1	274-275
8	pyridin-4-yl	HBr 3:1	348-350
9	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	174-175
10	3-NH ₂ -C ₆ H ₄	-	181-182
11	3-OCF ₃ -C ₆ H ₄	HBr 2:1	248-250
12	3, 4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	-	129-131
13	3, 4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃	-	162-164
14	3-Cl-C ₆ H ₄	HBr 2:1	295-300
15	2-NO ₂ , 4-CF ₃ -C ₆ H ₃	HBr 2:1	211-215
16	3-thiényl	-	140-143
17	2, 6-F ₂ -C ₆ H ₃	HBr 2:1	276-279
18	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	-	159-161

Les composés de l'invention ont été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous unité α_7 , selon les méthodes décrites par Mark et Collins dans *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1982, **22**, 564 et par

5 Marks et coll. dans *Mol. Pharmacol.* 1986, **30**, 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une

solution de sucre à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à

10 1000 G pendant 10 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant à 8000 G pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le

15 centrifuge à 8000 G pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 G pendant 20 min. On récupère le culot, on

le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 G pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

20

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On

préincube 150 µl de cette suspension membranaire à 37°C

pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du

25 composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 µl de

[³H] α -bungarotoxine à 1 nM dans un volume final de 250 µl

de tampon HEPES 20 mM. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 30 3 heures avec de la polyéthylénimine à 0,05%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de α -bungarotoxine à 1 µM finale ; la liaison non

35 spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de [³H] α -bungarotoxine, puis on calcule la CI₅₀, concentration de composé qui inhibe 50% de

la liaison spécifique.

Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se situent entre 0,001 et 0,5 μM .

5 Les résultats qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les sous unités α , du récepteur nicotinique.

10 Les résultats des essais suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central.

15 Ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences 20 vasculaires (multi-infarct dementia, MDI).

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le 25 syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des pathologies neurodégénératives aiguës telles que les accidents 30 vasculaires cérébraux et les épisodes hypoxiques cérébraux, ainsi que des pathologies neurodégénératives chroniques telles que la maladie d'Alzheimer. Ils peuvent encore être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, 35 comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

10 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, 15 intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou 20 injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres. Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe 25 actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la 30 cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol, 35 le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la

fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre 5 une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec 10 des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou 15 retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence 20 acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de 25 dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des 30 suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des 35 suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylène-glycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération 5 prolongée).

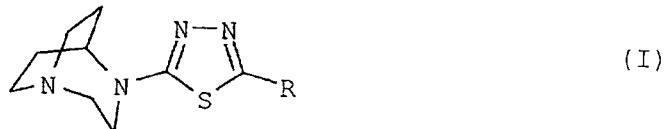
Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou 10 hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées 15 selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans 20 le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé répondant à formule générale (I)

5



10 dans laquelle R représente un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, par un ou plusieurs groupes (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, amino, trifluorométhoxy, trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ou méthylènedioxy, ou un groupe pyridinyle, ou un groupe
15 thiényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou un groupe pyrazinyle,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un
20 composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 et un excipient.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**
N° d'enregistrement
nationalFA 611205
FR 0115154établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI												
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes														
A	US 5 478 939 A (TRYBULSKI EUGENE ET AL) 26 décembre 1995 (1995-12-26) * abrégé; revendication 1 *	1,2	C07D471/08 A61K31/551 A61P25/30 A61P25/28												
A	EP 0 307 140 A (MERCK SHARP & DOHME) 15 mars 1989 (1989-03-15) * revendications 1,9 *	1,2	A61P25/18 A61P25/14 A61P25/22 A61P25/24												
A	WO 00 34279 A (SANOFI SYNTHELABO) 15 juin 2000 (2000-06-15) * page 16, ligne 4 - ligne 8; revendication 1 *	1,2													
DOMAINE TECHNIQUE RECHERCHÉ (Int.Cl.7)															
C07D A61K A61P															
<p style="text-align: center;">1</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%; vertical-align: top; text-align: right;">EPO FORM 1503 12.99 (PAC14)</td> <td style="width: 60%; text-align: center;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 30%; text-align: right;">Examinateur</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">26 juillet 2002</td> <td style="text-align: right;">Alfaro Faus, I</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant </td> </tr> </table>				EPO FORM 1503 12.99 (PAC14)	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur		26 juillet 2002	Alfaro Faus, I	CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		
EPO FORM 1503 12.99 (PAC14)	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur													
	26 juillet 2002	Alfaro Faus, I													
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire															
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant															

2832713

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0115154 FA 611205**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **26-07-2002**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5478939	A	26-12-1995	AUCUN		
EP 0307140	A	15-03-1989	AT 102203 T AU 2206688 A CA 1338473 A1 DE 3888056 D1 DE 3888056 T2 DK 503388 A EP 0307140 A1 ES 2061665 T3 JP 1156979 A NZ 226000 A PT 88423 A ,B ZA 8806579 A	15-03-1994 16-03-1989 23-07-1996 07-04-1994 28-07-1994 27-04-1989 15-03-1989 16-12-1994 20-06-1989 25-06-1991 31-07-1989 26-07-1989	
WO 0034279	A	15-06-2000	FR 2786770 A1 AU 1393000 A EP 1135389 A1 WO 0034279 A1 US 6407095 B1	09-06-2000 26-06-2000 26-09-2001 15-06-2000 18-06-2002	

EPO FORM P0-65

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No. 12/82